Lane Medical Library

Aus der I. Medizinischen Klinik der Charité zu Berlin.
Direktor: Geheimrat Professor Dr. His.

Über die Gewebsveränderungen an überlebenden Froschherzen.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN.

Von

Draginja Babitsch
aus Valjevo (Serbien).

Tag der Promotion: 22. Dezember 1911.

Berlin 1911.
Universitäts-Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke)
Linienstraße 158.

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Prof. Dr. His.

Die Beobachtung, daß das aus dem Körper herausgeschnittene Herz noch längere Zeit weiterschlägt, ist ziemlich alt. Engelmann war der erste, der am herausgeschnittenen und unter Luftabschluß vor dem Austrocknen geschützt, aufbewahrten Froschherzen noch tagelang dauernde Pulsationen beobachtet hat.

Martin, Henry, Newell, Langendorff und andere Forscher haben dasselbe am Warmblüterherz beobachtet. Langendorff, Kuliabko und Heubel haben weiter den Beweis erbracht, daß das Aufhören der Herzpulsationen unter obenerwähnten Bedingungen noch kein unwiderrufliches Merkmal für den endgültigen Tod dieses Organes ist. Nach Langendorff dürfen weder die durch Kälte noch die durch die übermäßige Wärme still gewordenen Herzen für tot erklärt werden; er betont weiter, daß man sich, mit Präparaten das Herz zu beleben, gar nicht zu beeilen brauche. Er hat nach stundenlang und Kuliabko sogar nach tagelang dauernden Intervallen des Herzstillstandes dasselbe wieder zum Pulsieren gebracht. Langendorff meint, daß dies stets möglich wäre, wenn nur der Herzmuskel noch nicht in Erstarrung übergegangen sei.

Im Gegensatz zu ihm hat Heubel festgestellt, daß ziemlich stark ausgesprochene Mukelstarre des Froschherzens — sowohl in Fällen von spontan auftretender als auch in denjenigen von künstlich hervorgerufener Muskelstarre — nicht nur kein Zeichen des völligen Unterganges dieses Organes ist, sondern daß sie durch reichliches Ausspülen des Herzens beseitigt werden kann, worauf das Herz wieder zu pulsieren anfängt.

Nachdem in den letzten Jahren durch vielfache Untersuchungen festgestellt war, daß fast im gesamten Tierreiche im Herzen ein System existiert, das der Reizleitung dient, und das von der übrigen Muskulatur zum größten Teil durch Bindegewebe isoliert ist; nachdem andererseits bekannt war, daß in verschiedenen inneren Organen die Gewebselemente bei steriler Aufbewahrung des Organs nach dem Tode nicht gleichmäßig zugrunde gehen, sondern anscheinend abhängig von ihrer Funktion und Empfindlichkeit verschieden schnell: lag es nahe, zu untersuchen, ob bei steriler Aufbewahrung des Herzens auch hier Reizleitungssystem und Muskulatur sich verschieden verhalten.

Wenn ich als Untersuchungsobjekt ein Froschherz genommen habe, so muß ich vorausschicken, daß in diesem Herzen das Reizleitungssystem durch bisher nicht bekannte Untersuchungen von Külbs festgelegt worden ist. Abgesehen von äußeren Faktoren, schien uns das Froschherz auch deswegen besonders geeignet, weil wir hier die Möglichkeit

hatten, sowohl Reizleitungssystem als auch die gewöhnliche Muskulatur des Herzens mit den zu erwartenden Veränderungen am Nervensystem zu vergleichen.

Die Fragestellung war also folgende: 1. Wie verhalten sich Reizleitungssystem und Muskulatur an dem herausgeschnittenen Froschherzen? 2. Gehen die nach Bernstein und anderen zu erwartenden Veränderungen am Nervensystem mit denen an der Muskulatur einher?

Technik der Versuche.

Für die Untersuchungen wurden Froschherzen gewählt. Den Fröschen wurde die Wirbelsäule im Nacken durchschnitten, dann durch die Öffnung im Wirbelkanal mit einer Nadel Gehirn und Rückenmark zerstört. Unter sterilen Kauteln wurden die Bauch- und Brusthöhle eröffnet, das Herz freigelegt, möglichst hoch an den Gefäßen mit steriler Seide unterbunden und herausgeschnitten.

Das Herz wurde dann in ein steriles, mit ungefähr 2 Finger hoch physiologischer Kochsalzlösung gefülltes Glas aufgehängt und unter Luftabschluß bei Zimmertemperatur und auf Eis aufbewahrt. Wir machten sehr oft die Beobachtung, daß das herausgeschnittene Herz länger reaktionsfähig blieb, wenn es an einem Faden aufgehängt frei hing, als wenn es auf ein Glasrost aufgelegt wurde. Die bei Zimmertemperatur aufbewahrten Herzen pulsierten höchstens

24 Stunden; die Wiederbelebungsversuche über diese Zeit hinaus blieben meistens erfolglos. Aus diesem Grunde wurden alle anderen Herzen auf Eis gelegt, worauf sie auch nur 24 Stunden pulsierten. Nach Pausen von je 2, 4, 6 und 8 Tagen wurden die Herzen, die auf Eis gelegen hatten, in gelind erwärmter Ringerscher Lösung wieder zum Pulsieren gebracht und in diesem Zustande gleich in Fixierungsflüssigkeit hineingebracht. In unseren Versuchen war die höchste Grenze der Stillstandspause, nach welcher das Herz noch wiederbelebungsfähig war, ungefähr 8 Tage. Ich beobachtete dabei, daß die Herzen der Frösche, welche direkt aus der Natur ins Laboratorium kamen, viel widerstandsfähiger waren als diejenigen, die schon wochenlang im Laboratorium gehalten worden waren.

Wir unterzogen der histologischen Untersuchung nur diejenigen Herzen, bei welchen sich die Pulsationen vom Vorhof auf die Kammer fortpflanzten, also die Fälle, in welchen keine Überleitungsstörung vorlag, bei welchen sich in regelmäßiger Schlagfolge Venensinus, Vorkammer, Kammer kontrahierten.

Als Fixierungsmittel wurden 10proz. Formalinlösung, Alkohol und Zenckersche Lösung gebraucht. Die Objekte wurden dann in Paraffin eingebettet, in 5—10 μ dicke Schnitte geschnitten und gefärbt. Es wurden von jedem Herzen je einige Schnitte von verschiedenen Herzabschnitten gemacht: von der Herzspitze, ungefähr der Mitte des Ventrikels, der Grenze zwischen Vorhof und Ventrikel, des Vorhofs

und des Venensinus. Von einigen Herzen wurden auch Serienschnitte gemacht.

Von den Herzen, welche für Ganglienzellenfärbung bestimmt waren, wurden hauptsächlich die Veneneinmündungsstellen und Vorhöfe geschnitten. Zum Studium der Veränderungen an Muskelfasern wurden Färbungen mit Hämalaun-Eosin, nach van Gieson und zum feineren Studium der Muskelfibrillen mit Heidenhainscher Eisenhämatoxylinlösung gemacht. Um Ganglienzellenveränderungen zu studieren, wurde die Färbung nach Nißl gemacht, und zwar die Modifikation der Nißlschen Methode nach Lenhossèk: Fixieren 24 Stunden in 20proz. Formalin, Nachhärten in Alkohol, Einbetten in Paraffin, Färben 24 Stunden in wäßriger Toluidinblaulösung, Differenzieren in Anilinalkohol, Aufhellen in Oleum Cajeputi, weiter wie gewöhnlich. Diese Methode liefert länger haltbare Präparate als die ursprüngliche Methode von Nißl. Zum Studium der Nervenfaserveränderungen wurden noch vitale Methylenblaufärbung und Färbungen nach Marchi und Ramon y Cajal gemacht. Die erste ergab kaum brauchbare Präparate, obwohl 7—8 Herzen in verschiedenen Stadien der Wiederbelebung dazu verwendet wurden. Die beiden letzten Färbungen waren ganz ohne Erfolg. Dogiel gibt an, mit der Methode von Ramon y Cajal immer schöne Resultate erzielt zu haben; er arbeitete aber nur an ganz frischem Material; diesem letzten Umstande sind wohl auch seine Erfolge zuzuschreiben.

Ergebnisse.

I. Mikroskopische Veränderungen des Herzmuskels einschließlich des Hisschen Bündels.

Schon nach 24 Stunden waren sowohl an den Kernen als auch am Protoplasma der Muskelfasern Veränderungen zu sehen. Die Kerne schienen eine geringe Volumenzunahme erfahren zu haben; die Peripherie war sehr scharf konturiert im Gegensatz zum hellen, abgeblaßten Zentrum. Bei genauer Durchmusterung zeigte sich, daß das Chromatin der Kerne, zu gröberen, intensiv gefärbten Partikelchen konfluierend, am Rande der Kerne lag und dadurch die scharfe Kontur im Gegensatz zum achromatischen, hellen Zentrum zur Geltung brachte. Die spezifische Kernfärbbarkeit war aber nirgends völlig geschwunden.

Gleichzeitig begann das Protoplasma sich in der Längsrichtung aufzufasern. Diese Fasern waren doppelt konturiert und teilweise geschlängelt; in der Umgebung der Kerne schienen sie auseinanderzuweichen, um dem in Anschwellung begriffenen Kerne mehr Raum zu verschaffen und sich nachher wieder zu nähern und parallel nebeneinander zu verlaufen. Durch dieses Auseinanderweichen der Fasern schienen die Kerne in einer hellen Zone zu liegen, in welcher ihre scharfe Kontur noch intensiver zur Geltung kam. Querstreifung des Protoplasmas war nicht nur an den noch gut erhaltenen Muskelfasern, sondern auch an diesen in Auffaserung sich befin-

denden, also veränderten gut sichtbar. Zu dieser Zeit waren graduell noch keine Unterschiede in Veränderungen der Vorhofs- und Ventrikelmuskulatur zu konstatieren. In Schnitten, die zu der Herzspitze gehörten, war diese Auffaserung des Protoplasmas ausgesprochener im Gegensatz zu Querschnitten höher gelegener Herzabschnitte.

Im Inneren des Ventrikels und ebenso in der Umgebung einzelner Muskelgruppen war schon nach 24 Stunden eine krümelige, mit Eosin rosarot, mit van Gieson gelblich gefärbte Masse bemerkbar. Da die roten Blutkörperchen noch ganz gut erhalten waren, konnte ich diese Masse nicht als durch Hämolyse entstandene auffassen; wahrscheinlich stellt sie einen Säfteaustritt aus den Muskelfasern dar.

Diese Veränderungen blieben stationär ungefähr bis zum vierten Tage. Vom vierten Tage an machte sich ein Unterschied zwischen Protoplasmaveränderungen am Vorhof und denjenigen am Ventrikel bemerkbar. Dieser Unterschied äußerte sich hauptsächlich im Verhalten der Querstreifung der Muskelfasern. Während diese Querstreifung an Ventrikelmuskulatur noch gut sichtbar war, war sie an Vorhofsmuskulatur bei Hämalaun-Eosin- und van Gieson-Färbung völlig verschwunden und bei der für sie spezifischen Heidenhain-Färbung kaum angedeutet. Weiter war die schon normalerweise weniger kompakte Vorhofsmuskulatur hochgradig in Auflösung begriffen: durch erhebliche Vakuolisation des Protoplasmas erhielt sie ein netzartiges, durchlöchertes

Aussehen. Als Überreste des Protoplasmas sahen wir nur noch krümelig zerfallene Massen von hyalinglasigem Aussehen; an manchen Stellen sind diese Überreste so gering, daß sie sich wie kleine gezackte Inselchen inmitten des vakuolisierten Protoplasmas ausnahmen. Kernveränderungen sowohl am Ventrikel als auch am Vorhof zeigten keine weiteren Fortschritte als die, die wir nach 24 Stunden beobachtet hatten.

Was Ventrikelmuskulatur zu dieser Zeit anbetrifft, so schritten da die Protoplasmaveränderungen weiter; an der Spitze waren sie wieder hochgradiger als weiter nach oben zu. Dabei begann das in Längsrichtung aufgefaserte Protoplasma quer zu zerfallen. Dadurch entstanden glasig-bröcklig aussehende Schollen die blasser gefärbt waren, von zahlreichen Vakuolen durchsetzt, ohne Querstreifung, während dieselbe an den in Auffaserung befindlichen Protoplasmamassen gut erhalten war. Die Kerne boten, wie gesagt, keine weiteren Veränderungen; sie waren noch immer als deutlich konturierte, selbständige Körper von diesen in verschiedenen Stadien des Zerfalles sich befindenden Protoplasmamassen zu unterscheiden. Kurz zusammengefaßt, schreitet also Protoplasmazerfall nach 4 Tagen weiter, dagegen bleiben die Kernveränderungen dieselben wie nach 24 Stunden.

Nach 6 Tagen war an Vorhofsmuskulatur auch bei Heidenhain-Färbung keine Querstreifung mehr sichtbar, der übrige Befund derselbe. An Ventrikel-

muskulatur nahmen scholliger Zerfall und Vakuolisation des Protoplasmas immer mehr überhand; doch behielten die in der Längsrichtung aufgefaserten Protoplasmamassen noch immer ihre typische Querstreifung und zeigten noch ausgesprochener geschlängelten, beinahe an manchen Stellen spiraligen Verlauf. Demnach scheint es mir, daß man dieses Stadium der Schlängelungen und Spiralen im aufgefaserten Protoplasma als eine Tendenz desselben zum Zerfall in der Querrichtung auffassen kann oder, besser gesagt, als ein Zwischen- oder Übergangsstadium, bevor das aufgefaserte und quergestreifte Protoplasma schollig zerfällt und dadurch seine Querstreifung einbüßt.

Teilweise schon nach 6 und deutlicher wahrnehmbar nach 8 Tagen lösten sich diese schollig-glasigen, vakuolisierten Protoplasmamassen in kleine Pünktchen auf. Dieselbe Tendenz zeigen auch die in der Längsrichtung verlaufenden Fasern; sie werden immer spärlicher an Zahl; parallel mit ihrem Verschwinden zeigten sich immer größer werdende Zwischenräume, in welchen ebenfalls die oben erwähnten Pünktchen zerstreut lagen. Es schien mir, daß diese Pünktchen ein Produkt der Auflösung dieser Fasern waren, die schon so dünn geworden waren, daß aus ihrem Zerfall keine Schollen und Vakuolen mehr entstehen konnten. Die resistenzfähigeren Fasern blieben also erhalten und zeigten deutliche Querstreifung, die zugrunde gegangenen ließen durch ihre Auflösung in kleine hellrosa gefärbte

Pünktchen die weiten hellen Zwischenräume zwischen noch erhaltenen Fasern entstehen.

Die Kernveränderungen schritten insofern weiter, als ihr Volumen noch etwas größer wurde, die Kontur blasser, wodurch sie wie aufgebläht erschienen. Nirgends aber sah ich zerfallene, aufgelöste Kerne, auch in den beschriebenen schollig zerfallenen Protoplasmamassen ohne Spur von Querstreifung waren die Kerne als deutlich konturierte angeschwollene Körper sichtbar. Kurz gesagt, büßten die Muskelkerne des Herzens ihre spezifische Färbbarkeit auch nach 8 Tagen nicht ein. Die Veränderungen am Hisschen Bündel zeigten kein abweichendes Verhalten von denjenigen an Ventrikelmuskulatur.

Das Wesentliche dieser Veränderungen der Herzmuskulatur besteht also darin: Während an den Kernen ein leichter Zerfall der Chromatinsubstanz nach 24 Stunden beginnt, aber erst nach 6 Tagen in nennenswerter Weise fortschreitet, macht der ebenfalls nach 24 Stunden beginnende Protoplasmazerfall bereits schnellere Fortschritte, so daß am 4. Tage schon Kontinuitätstrennungen isoliert auftreten. Protoplasmazerfall an Vorhofsmuskulatur geht viel schneller vor sich als an Ventrikelmuskulatur und Hisschem Bündel: Am Vorhof haben wir als Endresultat der Veränderungen schon nach 6 Tagen hochgradigen Protoplasmazerfall mit allen seinen Merkmalen, dagegen am Ventrikel und dem Hisschen Bündel neben zerfallenen Protoplasmamassen noch relativ gut erhaltene Muskelfasern mit deutlich sicht-

barer Querstreifung und anderen Merkmalen der normalen Struktur.

II. Veränderungen an den Blutgefäßen, dem Bindegewebe und den geformten Bestandteilen des Blutes.

An Venen, Venensinus und Arterien des Herzens konnte man nach 8 Tagen ebenfalls einen leichten Zerfall der Chromatinsubstanz an den Kernen und geringe Auflockerung des Parenchyms sehen. Elastische Fasern waren besonders schön an den durch vitale Methylenblaumethode behandelten Präparaten zu sehen und verschwanden auch nach 8 Tagen nicht.

Das Bindegewebe der Gefäße und des Herzens veränderte sich nur insofern, als die Kerne etwas einschrumpften und dadurch intensiver gefärbt als in der Norm aussahen. Sonst zeigte das Bindegewebe keine Tendenz zu weiteren Veränderungen. Zum Studium desselben waren besonders geeignet die nach van Gieson und nach Nißl gefärbten Präparate.

Rote Blutkörperchen waren nach allen Zeitintervallen sehr gut erhalten; sowohl in der Form als auch in der Färbbarkeit zeigten sie keine von der Norm abweichenden Merkmale. Was die Leukocyten anbetrifft, so kam dabei eine Regellosigkeit zur Geltung; während sie manchmal nach 24 Stunden schon Formveränderungen und Kernverlust oder blasser als normal gefärbte Kerne zeigten, war dagegen an Präparaten nach 8 Tagen keine dieser Veränderungen

wahrnehmbar. Besonders an mit Nißlscher Färbung gefärbten Präparaten hatten sie sehr schön gefärbte Kerne.

III. Die Veränderungen an den Ganglienzellen des Herzens.

Die Veränderungen an den Ganglienzellen ließen sich schon an den für sie nicht spezifischen Hämalaun-Eosin- und van Gieson-Färbungen nachweisen. Zum feineren Studium war die Nießlsche Methode am besten geeignet. Da sich die vermöge dieser Methode nachweisbaren Veränderungen an Ganglienzellen hauptsächlich auf das Verhalten der Nißlschen Körperchen beziehen, und da die Bedeutung und Veränderungen dieser Körperchen heutzutage noch ziemlich unklar sind, möchte ich, bevvor ich mit Beschreibung der durch diese Färbung beobachteten Veränderungen anfange, auch in kurzem den heutigen Stand dieser Streitfrage berücksichtigen.

Bekanntlich werden durch die Nißlsche Färbung im Protoplasma der Ganglienzellen eine sich nicht färbende Grundsubstanz und eine Menge dunkel gefärbter, unregelmäßig gestalteter Körperchen sichtbar, für welche von Lenhossèk wegen des getigerten Aussehens, das die Zelle dadurch erhält, die Bezeichnung „Tigroid“ vorgeschlagen hat Held kam auf Grund von chemisch-mikroskopischen Untersuchungen zu der Ansicht, daß die Nißlschen Körperchen in der lebenden Zelle nicht präformiert sind, sondern durch die saueren Fixierungsmittel aus den im

lebenden Protoplasma gelösten Stoffen entstandene Fällungsprodukte darstellen. In frischen, sofort nach dem Tode untersuchten Ganglienzellen sah er diese Körperchen nicht; erst nach Zusatz des Fixierungsmittels traten sie hervor.

Den Heldschen Beobachtungen entgegen sehen sie Flemming, Dogiel und Lenhossèk für präformiert an. Dogiel beobachtete sie auch an Ganglienzellen des Froschherzens und faßt sie als in einer homogenen Grundsubstanz suspendierte Kernchen auf. Lenhossèk stützt sich darauf, daß sie bei Anwendung verschiedener Fixierungsmethoden doch immer ihre typische Form und bei verschiedenen Tiergattungen konstante morphologische Unterschiede zeigen. Er beobachtete in neuerer Zeit, daß sie im Fieber verschwinden, und faßt sie deshalb als aufgespeicherte Nahrungsstoffe auf.

Bühler sah sie weder an lebenden noch an fixierten Ganglienzellen; trotzdem hält er sie für präformiert, indem er annimmt, daß in der lebenden Zelle feste Substanzen vorkommen können, die ohne Anwendung von Reagenzien nicht sichtbar sind. Unter allerverschiedensten Verhältnissen, z. B. bei Anämie, Vergiftungen, Temperatursteigerung, Inanition usw. stellen sich am Tigroid verschiedene Veränderungen: feinkerniger Zerfall, Verwaschenwerden, völliger Schwund usw., ein. Schmaus hat diesem Prozeß den Namen „Tigrolyse“ gegeben.

Hodge, Nißl, Schmaus u. a. haben durch Tierexperimente nachgewiesen, daß das veränderte Tigroid

wieder restitutionsfähig ist, und daß eine in Tigrolyse sich befindende Ganglienzelle normal funktionieren kann, ehe sich diese Restitution des Tigroids vollzogen hat, ebenso wie auch eine Funktionsstörung vorliegen kann, ohne daß die Zelle anatomisch alteriert ist. Deshalb empfehlen Kaufmann, v. Monakow und Oppenheim größte Vorsicht in Beurteilung der pathologischen Dignität dieser Veränderungen.

Schmaus, der sich um Lösung dieser Frage besonders große Mühe gegeben hat, sagt: „Sicher ist jedenfalls, daß wir in der Tigrolyse eine nutritive Störung zu erblicken haben, die unter dem Einfluß sehr verschiedenartiger Einwirkungen auftritt und mit oder ohne Funktionsstörung verlaufen kann; allerdings gehen hier unsere Erfahrungen nicht über eine bestimmte Zeit hinaus, und wir wissen nicht, wie bei dauerndem Fehlen des Tigroids die Zelle sich verhält. Es ist mehr als wahrscheinlich, daß sie in diesem Stadium schließlich zugrunde geht.“

Ich sehe es auch als wahrscheinlich ein, daß die Zelle in diesem Stadium zugrunde geht; doch darf man das nicht so sehr dem völligen Schwunde des Tigroids zuschreiben als vielmehr dem Umstande, daß in diesem Stadium auch andere lebenswichtige Bestandteile der Zelle verändert sind, nämlich die Kerne und das Protoplasma.

An den mit Nißlscher Färbung gefärbten Präparaten machte ich folgende Beobachtungen: Die ersten Veränderungen der Ganglienzellen äußerten sich in Schwellungen des Zellkörpers; diese Schwel-

lung war so gleichmäßig, daß die Zelle dadurch eine mehr rundliche Form erhielt und wie gebläht aussah. In solchen aufgeblähten Zellen erschien das Tigroid nicht mehr wie normal in Gestalt von unregelmäßigen, größeren, dunkelgefärbten Schollen, sondern zerfallen in eine große Anzahl sehr kleiner und sehr feiner Kernchen, welche über die ganze Zelle diffus zerstreut waren. Somit haben wir vor uns das Bild der nach Schmaus bezeichneten feinkernigen Umwandlung des Tigroids — die Tigrolyse. In diesem Stadium der Alteration sahen wir die Ganglienzellen noch nach 6 Tagen. Doch begann schon zu dieser Zeit das Auftreten von Vakuolen im Protoplasma. Sie nahmen sich als scharf umschriebene, ganz farblose helle Stellen in der gefärbten Protoplasmamasse aus, und hatten im Anfang, bevor sie sich über die ganze Zelle ausdehnten, ein blasenähnliches Aussehen. Diese Vakuolen waren im Anfang mit Vorliebe am Rande der Zelle lokalisiert; dadurch sah die Zelle wie gezackt und gefranzt aus. Über die Entstehungsweise dieser Vakuolen, die ein häufiger Befund an den Ganglienzellen sind, existieren ebenso verschiedene Meinungen. Schmaus meint, daß es sich dabei um Entmischungsvorgänge handelt, wobei die vorher im Protoplasma gelösten Stoffe in Tropfenform ausgeschieden werden. Andere führen ihre Entstehung auf die schrumpfende Wirkung der gebrauchten Fixierungsmittel zurück; es kann sich dabei auch um eine unter dem Einflusse von kadaverösen Veränderungen auftretende Desorganisation der Zelle

handeln, oder sie entstehen infolgedessen, daß durch gebrauchte Fixierungsmittel verschiedene Stoffe aus der Zelle extrahiert werden, z. B. Fett durch Alkohol. Die meisten sind doch der Meinung, daß sich zurzeit noch nicht erklären läßt, ob die Vakuolisation nicht einen selbständigen Degenerationsvorgang darstellen kann.

An unseren Präparaten begann mit Bildung der Vakuolen auch das Kernkörperchen peripher zu zerfallen: der Kern wurde immer größer, seine Kontur immer blasser und kaum noch von der Protoplasmamasse zu unterscheiden, bis schließlich mit völliger Auflösung des Kernkörperchens sich auch der ganze Kern in der Protoplasmamasse auflöste und mit ihr eins wurde. Daraus resultierte das Vorkommen von gefranzten und gezackten Zellen mit blaß gefärbtem Überreste des Protoplasmas ohne Kern. An solchen Zellen waren auch an der Zellkapsel keine Kerne mehr sichtbar, während ich sie in früherem Stadium, solange der Kern nicht zerfiel, sehen konnte. Schließlich ging diese Vakuolisation so weit, daß nur noch ein unregelmäßig gestaltetes, netzförmiges Gebilde auf eine zugrunde gegangene Ganglienzelle hinwies. An manchen Stellen war auch die netzförmige Struktur verloren gegangen. Es blieb nur noch ein blasses Gebilde von gezackter Kontur.

Den zeitlichen Verlauf dieser Veränderungen konnte ich nicht genau feststellen. Jedenfalls waren nach 6 Tagen noch keine netzförmigen Zellen ohne jede Spur von Protoplasma zu sehen, woraus man

schließen kann, daß das Protoplasma erst nach 6 Tagen völlig schwindet. Die Kerne waren nach 24 Stunden manchmal verschwunden, ein anderes Mal wieder nach 4 und 6 Tagen noch immer vorhanden. Jedenfalls waren sie nach 8 Tagen immer erheblich verändert oder völlig verschwunden.

Ich möchte hervorheben, daß bei beiden spezifischen Nervenfärbungen die Querstreifung der Muskelzellen auch zur Geltung kam, und daß, was noch bemerkenswerter ist, die Muskelkerne im Gegensatz zu diesen hochgradigen Veränderungen der Ganglienzellen oder, besser gesagt, dem völligen Schwunde derselben sehr intensiv blau gefärbt waren und keine Spuren der Auflösung zeigten.

Weiter machte ich bei Nißlscher Färbung noch eine interessante Beobachtung. Sie bezieht sich auf granulierte Zellen von unregelmäßiger Gestalt, die im ganzen Herzen zerstreut vorkommen. Schwarz und Lissauer halten sie für nahestehend oder identisch mit Ehrlichschen Mastzellen, Dogiel und Bethe für Ganglienzellen, Hoffmann dagegen für Bindegewebszellen, weil sie sich nach Größe und Form und durch das Fehlen der Nißl-Schollen von den sicheren Ganglienzellen unterscheiden. Demgegenüber will Bethe auch die sicheren Ganglienzellen der perivaskulären Netze ohne Nißl-Schollen gesehen haben.

Also an diesen Zellen beobachtete ich keine Veränderungen. Fehlen der Kapsel und Kapselkerne kann ich nicht als Veränderung auffassen, da Schwarz

und Lissauer auch an frischen Präparaten in Serienschnitten keine Kapsel und Kapselkerne an diesen Zellen beobachtet haben.

Mit vitaler Methylenblaufärbung gefärbte Herzen lieferten mir keine brauchbaren Resultate. Bethe verlangt als Hauptbedingung bei dieser Methode das Verwenden von möglichst frischen Geweben und betont, daß sie nicht immer zu guten Resultaten führen, daß man also nach langem Mißlingen erst etwas erreichen kann. Die erste Bedingung konnte ich nicht erfüllen, da mein Material nicht frisch war, und was die zweite anlangt, so gebrauchte ich ungefähr 7—8 Herzen nach verschiedenen Intervallen des Stillstandes. Jedes Herz wurde nach gelungenem Wiederbelebungsversuche in möglichst kleine Stückchen zerlegt; doch durfte ich sie nicht ganz voneinander abtrennen, weil ich immer nur noch pulsierende Herzen fixierte; ich ließ also immer zwischen einzelnen Stückchen eine Verbindungsbrücke. Nach $1^1/_2$ stündigem Verweilen in einem Gemisch aus 1 ccm 1 proz. Methylenblaulösung und 15 ccm physiologischer 0,65 proz. Kochsalzlösung unter Luftzutritt kamen die Präparate in alle anderen dazu vorgeschriebenen Reagenzien (immer auf Eis), Einbettung in Paraffin, Serienschnitte. Obschon die Schnitte, wie gesagt, möglichst klein waren, beobachtete ich, daß auch an den kleinsten von ihnen die Färbung nur an der Peripherie sichtbar, aber selten in das Innere gedrungen war. Ganglienzellen waren im Stadium der Anschwellung; Tigroidveränderung war unmöglich

festzustellen, weil die ganze Zelle eine homogene, gelblich-grünliche Masse in ihrem Inneren zeigte, also ohne feinere Struktur aufzuweisen. Nur an einzelnen Zellen konnte ich noch Anfangsstadien der Vakuolisation beobachten. Was die Nervenfasern anbetrifft, deren Veränderungen ich durch diese Methode am besten zu beobachten glaubte, so sah ich nur an einigen Stellen Anschwellung, Quellung und Kontinuitätstrennungen der Achsencylinder.

Zum Schlusse sei noch erwähnt, daß bei Durchmusterung der Ganglienzellen alle Ganglienzellen des Herzens in Betracht kamen, nämlich: die am Venensinus liegenden Remackschen, in der Vorhofscheidewand paarigen Ludwigschen und an der Grenze zwischen Vorhof und Ventrikel vorkommenden Bidderschen Ganglien. An Ventrikelmuskulatur sah ich auch bei sorgfältigster Durchmusterung der Serienschnitte keine Ganglienzellen.

Die Frage über Gewebsveränderungen im lebenden Gewebe gesunder Tiere wurde zuerst im Jahre 1850 von van der Brock aufgeworfen. Seit dieser Zeit machte man zahlreiche Untersuchungen, doch mit entgegengesetzten Resultaten. Rindfleisch gelang es, ganze Gewebsstücke ohne irgendwelche makroskopisch sichtbare Fäulniserscheinungen zu konservieren. Im Jahre 1880 berichtet Rosenbach über Meißners bemerkenswerte Versuche, wobei ohne

jegliche Desinfektionsmethode und unter für Spaltpilze günstigen Bedingungen an konservierten Gewebsstücken jedoch keine Mikroorganismen und keine Fäulniserscheinungen sichtbar waren. Meißner gelang es, ganze Nieren, Leber, Milze und Pankreasstücke von Katzen und Kaninchen sowie die Froschmuskeln im Wasser oder teilweise unter Wasser ohne irgendeinen konservierenden Zusatz im Kontakt mit staubfreier atmosphärischer Luft zwei bis drei Jahre hindurch gut erhalten aufzubewahren, ohne Entwickelung von Mikroorganismen. Irgendwelche histologische Untersuchungen bei diesen Meißnerschen Versuchen, um dadurch feinere Gewebsveränderungen festzustellen, sind leider nicht gemacht worden.

Erst Hauser erwähnt in seiner Arbeit, in welcher er sich hauptsächlich um Nachweis von Abwesenheit der Mikroorganismen im lebenden Gewebe gesunder Tiere bemüht hat, als Nebenbefund einen „körnigen Zerfall“ des Gewebes an den unter Luftabschluß steril aufbewahrten Organen gefunden zu haben. Kraus und Goldmann beschäftigten sich etwas näher mit der Natur dieser Gewebsveränderungen; aber erst Külbs verfolgte in seinen an Nieren- und Leberstücken gemachten Untersuchungen diese Veränderungen systematisch.

Er kam zu dem Resultat, daß an unter Luftabschluß steril aufbewahrten Nieren- und Leberstücken bestimmte Blutkörperchen-, Protoplasma- und Kernveränderungen vor sich gehen. Diese Verände-

rungen sind abhängig von der Temperatur und lassen — die gleichen äußeren Bedingungen vorausgesetzt — zeitlich und örtlich eine gewisse Gesetzmäßigkeit zur Geltung kommen. Die ersten Veränderungen an den Nieren beginnen nach Külbs an den Tubuli contorti, und zwar näher den Glomerulis, greifen dann auf die Tubuli contorti I. Ordnung und zu gleicher Zeit auch auf die aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleifen über; sie entwickeln sich weiter ziemlich langsam und befallen innerhalb der ersten 8 Tage nach dem Tode die Tubuli contorti II. Ordnung und schließlich auch die absteigenden Schenkel der Henleschen Schleifen.

An der Leber beginnt Chromatinzerfall im Zentrum der Acini, erstreckt sich dann allmählich auch auf die Peripherie und befällt schon nach 3 Tagen total die ganze Leber. Also leistet die Leber viel weniger Widerstand diesen Veränderungen gegenüber als die Nieren; jedoch bleibt die Struktur beider Organe gut erhalten.

Dagegen beobachtete er auf den durch intravenöse Injektion von Bakterienkulturen behandelten Nieren und Lebern, daß einige Mikroorganismen ausgedehnte Zerstörungen der Struktur herbeiführen, indem sie die Zellstränge auseinanderreißen und so ein von Lücken durchsetztes Balkenwerk entstehen lassen. Sonst findet auch durch Einfluß von Mikroorganismen derselbe ziemlich gesetzmäßig verlaufende Gewebszerfall statt, den man schon an steril aufbewahrten Organen beobachtete, nach der

Art des Bacteriums freilich verschieden rasch auftretend.

Was Veränderung verschiedener Gewebe vom gerichtlich-medizinischen Standpunkte anbelangt, so sind freilich die Momente, welche in ausschlaggebender Weise verzögernd oder beschleunigend auf die Fäulnis einwirken, bekannt, wie z. B. das umgebende Medium, Volumen und Konsistenz der faulenden Teile usw.; doch ist im Einzelfalle kaum festzustellen, in welchem Grade der eine oder der andere Faktor für den Fäulnisverlauf von Einfluß war. Unsere Kenntnisse über den zeitlichen Verlauf der Fäulnis sowie die speziellen Merkmale verschiedener Fäulnisphasen sind bis jetzt noch ziemlich gering.

Im allgemeinen verfaulen die drüsigen Organe am schnellsten; doch tritt an den Nieren die durch Fäulnis hervorgerufene Zerstörung etwas später als an anderen Drüsen ein. Da fangen auch, wie Külbs beobachtet hat, die ersten Veränderungen an den Tubuli contorti an und gehen viel schneller vor sich als an den Tubuli recti. Protoplasma trübt sich im Anfang und zerfällt später körnig; die Kerne der Epithelien verlieren ihre Tinktionsfähigkeit eher als diejenigen des Bindegewebes.

An quergestreiften Muskeln beginnen die ersten Veränderungen mit körnigem Zerfall des Protoplasmas unter gleichzeitigem Schwinden von Querstreifen und Kernen. Es ist auffallend, daß man manchmal zwischen ganz breiigen Massen, wo keine Kerne mehr sichtbar sind, noch einzelne mit Querstreifung ver-

sehene Fasern sehen kann. Dasselbe Verhalten zeigt auch die Herzmuskulatur; es lassen sich bei ihr zu einer Zeit, wo an allen drüsigen Organen der normale Aufbau der Gewebselemente schon nicht mehr kenntlich ist, noch charakteristische Merkmale der normalen Anordnung ihrer Elemente nachweisen. Kockel beobachtete, daß an einer nach fünf Monaten aus der Erde herausgenommenen Leiche bei schon weit vorgeschrittener Fäulnis der gröbere Aufbau des Herzmuskels noch gut erhalten war. Große Herzgefäße widerstehen noch länger der Fäulnis.

Mikroskopische Veränderungen der Blutelemente betrafen zuerst die roten Blutkörperchen; sie schrumpften ein unter Abgabe ihres Farbstoffes und zerfielen in Kernchen, während die weißen Blutkörperchen sich länger unverändert erhielten, um jedoch endlich nach Verlust des Kernes sich ebenfalls aufzulösen.

Das Nervengewebe bewahrt am längsten seine normale histologische Struktur; die ersten Fäulniserscheinungen treten an den Achsencylindern auf; später zerfallen auch die Markscheiden feinkörnig. Ganglienzellen halten sich am längsten. Falk fand sie noch zu einer Zeit, wo Rückenmark und Gehirn eine breiige Masse darstellten, ohne wesentliche Veränderungen.

Unsere Beobachtungen weichen, was Kerne anbetrifft, insofern von den Külbsschen ab, als wir im Gegensatz zu ihm nie völlig aufgelöste Kerne beobachteten, während andere Befunde, inwiefern sie einer Komparation zugänglich sind, ziemlich dieselben

waren. Wenn man auch die an Leichen beobachteten Veränderungen der Herzmuskulatur berücksichtigt, wo ebenfalls die Querstreifung sehr lange erhalten bleibt, wie auch an überlebenden Herzen, während die Kerne völlig verschwinden, so fällt wieder das Erhalten der Kerne als einziger Unterschied zwischen totem und noch funktionsfähigem Herzmuskel auf. Das Erhalten der Querstreifung kann man also nicht als Merkmal der lebendigen Muskelsubstanz auffassen, da dieselbe Beobachtung auch an Leichenherzen gemacht wurde. Im Gegensatz zu Falk fanden wir, daß die Ganglienzellen sich nicht so lange Zeit halten können.

Die Ergebnisse vorstehender Untersuchungen sind, kurz zusammengefaßt, folgende:

Bei steril auf Zimmertemperatur oder auf Eis aufbewahrten überlebenden Froschherzen gehen innerhalb der Wiederbelebungsgrenze, bevor sie endgültig für tot erklärt werden müssen, bestimmte Gewebsveränderungen vor sich. Die Intensität dieser Veränderungen ist am Muskelgewebe — die gleichen äußeren Bedingungen vorausgesetzt — abhängig von der Dauer der Stillstandspause. Die Ganglienzellenveränderungen lassen sich zeitlich nicht genau abgrenzen.

Diese Veränderungen — gleich, ob Muskel- oder Nervengewebe — beginnen schon nach 24 Stunden und sind zu dieser Zeit, was die Ganglienzellen anbetrifft, schon sehr hochgradig, während sie am Muskelgewebe relativ gering sind, besonders was die Kernveränderungen anbetrifft. Es ist hervorzuheben, daß nach 8 Tagen neben den im Stadium der Vakuolisation sich befindenden Ganglienzellen ohne Spur von Kern und Protoplasma — also neben Ganglienzellen, die für tot erklärt werden müssen — man noch deutlich ausgeprägte Querstreifung der Ventrikelmuskulatur und intensiv gefärbte Kerne, sowohl am Ventrikel als auch im Vorhof, die sich nie auflösen oder zerfallen, beobachten kann.

Also die Muskelzellen büßen nie ihre normale Struktur völlig ein; dagegen schwindet sie bei Ganglienzellen völlig. Weiter ist am Muskelgewebe der Kern widerstandsfähiger als Protoplasma; während dieses teilweise auch zerfällt und dadurch ein buntes Bild von abwechselndem Zerfall und Erhaltensein uns zeigt, beschränken sich bei ersterem alle mikroskopisch sichtbaren Veränderungen nur auf Zerfall der Chromatinsubstanz und Aufblähung des Leibes und bleiben noch nach 8 Tagen dieselben. Die Ventrikelmuskulatur und das Hissche Bündel sind widerstandsfähiger als die Vorhofsmuskulatur; dort sehen wir ausgedehnte schollig zerfallene Protoplasmamassen ohne Spuren der Querstreifung schon nach 6 Tagen, hier zerfällt Protoplasma nur teilweise und behält seine Querstreifung auch noch nach 8 Tagen.

Wenn ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Külbs für die Anregung zu dieser Arbeit sowie für seine freundliche Unterstützung meinen aufrichtigsten Dank ausspreche, so erfülle ich damit eine sehr angenehme Pflicht.

Literatur.

Rosenbach: Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Bd. XIII.
Hauser: Archiv für experimentelle Pathologie, 1886, Bd. XX.
Kraus: Archiv für experimentelle Pathologie, 1887, Bd. XXII.
Goebel: Zieglers Zentralblatt, 1895.
Külbs: Zeitschrift für Heilkunde, 1905, Bd. XXVI.
Engelmann: Myogene Theorie und Innervation des Herzens, Deutsche Klinik, Bd. IV.
Derselbe: Pflügers Archiv, Bd. XLV, XI, LVI, XXIX u. LXV.
Langendorff: Archiv für Anatomie und Physiologie (Physiologische Abteilung, Supplem.), 1884.
Derselbe: Pflügers Archiv, Bd. LXI, LXVI u. LXX.
Derselbe: Ergebnisse der Physiologie, 1902.
Kuliabko: Studien über Wiederbelebung des Herzens, Pflügers Archiv, Bd. XC u. XCVII.
Ewald: Pflügers Archiv, Bd. XC.
Tawara: Pflügers Archiv, Bd. CXI.
Heubel: Pflügers Archiv, Bd. CLV.
His: Arbeiten der medizinischen Klinik Leipzig, 1893.
Derselbe: Charité-Annalen, Bd. XXXII.
Kockel: Handbuch der gerichtlichen Medizin, herausgegeben von Schmidtmann.
Bethe: Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. XLIV.
Derselbe: Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems, Leipzig 1903.
Schmaus: Vorlesungen über die pathologische Anatomie des Rückenmarks, Wiesbaden 1901.
Kasem-Beck: Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. XXIV.
Dogiel: Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. XIV u. XXI.
Derselbe: Anatomischer Anzeiger, 1896, Bd. XII.
Lissauer: Archiv für mikroskopische Anatomie, 1909, Bd. LXXIV.
Hoffmann: Archiv für Anatomie und Physiologie, 1902 (Anatomische Abteilung).
Held: Archiv du Bois-Reymond, 1895 und 1897.
v. Lenhossèk: Archiv für Psychiatrie, 1896.
Derselbe: Verhandlungen der anatomischen Gesellschaft, 1896.

Lebenslauf.

Ich wurde geboren am 3. Oktober 1887 in Valjevo (Serbien) als Tochter des Kaufmanns Janko Babitsch aus Valjevo und seiner Gattin Helene geb. Mitrowitsch und bin griechisch-orthodoxer Konfession. Im Schuljahre 1904/05 absolvierte ich die VIII. Klasse im dritten Belgrader Knabengymnasium und legte daselbst am 28. Mai 1905 die Maturitätsprüfung ab.

Im Wintersemester 1905/06 wurde ich immatrikuliert in der medizinischen Fakultät der Universität Zürich; nach fünf Semestern des Studiums an dieser Universität, wo ich auch das propädeutisch-fakultative Examen (Anatomie und Physiologie) bestanden habe, wurde ich im Wintersemester 1908/09 an der medizinischen Fakultät der Universität Berlin immatrikuliert und verbrachte hier fünf Semester des klinischen Studiums.

Während dieser Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Kurse folgender Herren: Abeljanz, Bier, Blumenthal, Blumreich, Bluntschli, Brugsch, Bumm, Eichhorst, Felix, Ficker, Flügge, Freund, Gaule, Greeff, Heffter, Hescheler, Heubner, Hildebrand, His, Hoeber, Klapp, Kleiner, Kraus, Kroemer, Krönlein, Külbs, Lang, Lesser, Meyer, Meyer-Rüegg, Olshausen, Orth, Passow, Rubner, Ruge, Schinz, Schlatter, Schmidt, Schmieden, Silex, Strauß, Werner, v. Wyß, Ziehen.

Allen diesen meinen hochverehrten Lehrern spreche ich meinen aufrichtigsten ergebensten Dank aus.